



(19) Országkód

**HU****MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG****MAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATAL****SZABADALMI  
LEÍRÁS**

(11) Lajstromszám:

**215 847 B**

(21) A bejelentés ügyszáma: 2436/91  
 (22) A bejelentés napja: 1990. 11. 19.  
 (30) Elsőbbségi adatok:  
 07/440,142 1989. 11. 22. US  
 (86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/EP 90/01985  
 (87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 91/07967

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
**C 07 D 241/04**  
 A 61 K 31/495

(40) A közzététel napja: 1992. 03. 30.  
 (45) A megadás meghirdetésének a dátuma a Szabadalmi  
 Közlönyben: 1999. 04. 28.

(72) Feltalálók:

van Laerhoven, Willy J. C., Beerse (BE)  
van Belle, Herman, Beerse (BE)

(73) Szabadalmas:

Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse (BE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,  
Budapest

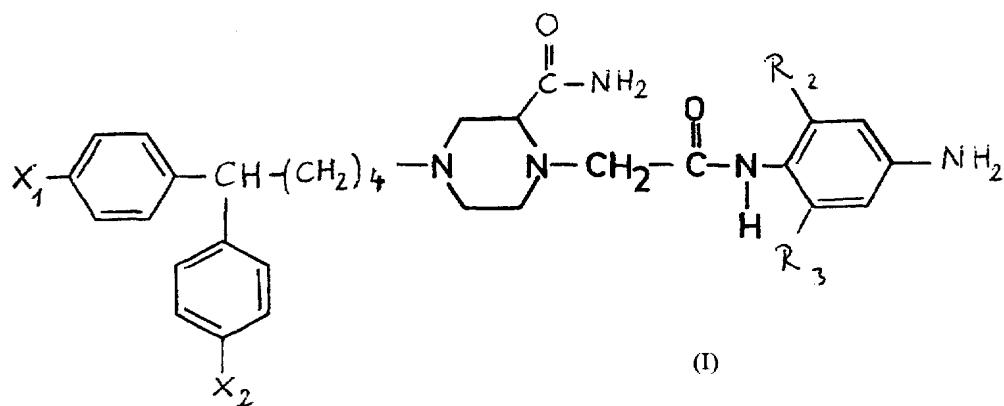
**(54) Eljárás N-fenil-piperazinacetamid-származékot tartalmazó, a véráramlás  
 helyreállításakor bekövetkező károsodás  
 megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas gyógyászati készítmények  
 és (1)-(-)-N-fenil-piperazinacetamid-származékok előállítására**

KIVONAT

A találmány tárgyát az (1)-(-)-(I) általános képletű N-alkil-piperazinacetamid-származékok előállítása, és az ismert módon és a találmány szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagokat és/vagy (1)-(-)-izomerjeiket és/vagy ezek savaddíciós sóit tartalmazó gyógyászati készítmények előállítása képezi. Ezek a készítmények hatásosan gátolják vagy csökkentik a véráramlás helyreállásakor bekövetkező szerv- vagy

szövetkárosodást. A készítmények az (I) általános képletű hatóanyag mellett kívánt esetben trombolitikus szert is tartalmaznak. Az (I) általános képletben  $X_1$  és  $X_2$ , továbbá  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénotom.

A találmány tárgya továbbá eljárás transzplantálandó donorszív tárolás alatti védelmére a fenti hatóanyagot tartalmazó készítmény alkalmazásával.



A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű vegyületek új (1)-(-)-izomerjeinek előállítására, az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati célra alkalmas, savaddíciós sóikat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, valamint donorschív tárolás alatti védelmére az (I) általános képletű vegyületeket, (I)-(-)-izomerjeiket és/vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóikat tartalmazó oldat alkalmazásával.

A véráramlás helyreállítása során, azaz a vérnek az előzetesen vértről megfosztott szöveteken vagy szerveken való átáramlásának helyreállítása során [például trombolízis (vértrögoldódás) után, nyílt szívsebészeti beavatkozás után szívben, vagy áttültetésre szánt szíven] visszatérő probléma, hogy ezek a szövetek vagy szervek a leukociták és citotoxikus termékeik következtében tovább degenerálódnak.

A találmány révén a véráramlás helyreállítása során jelentkező károsodás megelőzhető vagy csökkenthető az (I) általános képletű vegyületek, különösen (1)-(-)-izomerük és gyógyászati szempontból megfelelő savaddíciós sóik alkalmazásával, továbbá a találmány tárnyát képezi egy olyan eljárás, amellyel az áttültetésre szánt szívek jelentősen hosszabb időn át megőrizhetők.

Donorschív (vagy más szervek) tárolás során bekövetkező károsodása részben az oxigéniány következménye. Ismert és nyilvánvaló az oxigéntenziót növelő vegyületek alkalmazása e káros hatás csökkentésére, kivétdésére. Ezt a célt szolgálja az adott szerv hűtése is, ami a szerv metabolizmusának drasztikus csökkentése révén oxigénigényét minimálisra csökkenti, ezzel az oxigéniány okozta károsodást mérsékli.

A fő probléma azonban akkor jelentkezik, amikor a donorschervet beültették, mert bár a „primer”, az oxigéniány okozta károsodás minimális lehet, a gazdaszervezet immunrendszer felismeri a károsodott szövetet, és megtámadja azt. Ez a „másodlagos” károsodás, amit a szervezet saját védekezőrendszerére vált ki, a „véráramlás helyreállítása során bekövetkező károsodás”, mivel ez a károsodás a véráramlásnak a szervben való helyreállítása pillanatában következik be. A találmány azon a felismerésen alapszik, hogy a találmány szerinti vegyületek gátolják a nukleozidok transzportját, különösen az adenozinét, ez az adenozin helyi felgyülemléséhez vezet, és mivel az adenozin bizonyos immunológiai sejtek hatását gátolja, a találmány szerint előállított vegyületek által kiváltott felgyülelése az immunrendszer hatására bekövetkező másodlagos károsodást megelőzi.

Fentiekkel kapcsolatban megjegyezzük, hogy az ismert oxigéntenzió-növelő hatás az adott vegyületek  $Ca^{2+}$  hatásán alapszik, nem nukleozidtranszport-gátló hatásukon.

A J. Mol. Cell. Cardiol, 21, suppl 2, 142, abstract no. 424, 1989 szakirodalmi helyen számos más, a kardiovaskuláris rendszerre ható vegyület mellett vizsgálják a racém 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)pentil]-1-piperazinacetamid (R 75 231) biokémiai hatásait izolált, működő nyúlszívre, valamint e vegyületek hatását a szív működésének helyreállításakor. Más anyagok egyéb biokémiai hatásai mellett megállapítjuk, hogy az R 75 231 csökkenti a nukleo-

zidfelszabadulást. Nem adnak azonban ezen biokémiai megfigyelés gyakorlati vonatkozására irányuló kitanítást, nem válik nyilvánvalóvá, hogy a fenti vegyület nukleozidtranszport-gátló hatása jótékony hatást fejt ki donorschervre a tárolás során. Mivel a fenti anterioritásban nem foglalkoznak az (1)-(-)-izomerrel, nem volt előre látható ennek hasznossága sem a véráramlás helyreállítása okozta károsodások csökkentése, vagy donorschív tárolása terén sem.

10 A Br. J. Pharmacol. 99, Proc. Supp., 1990, abstract no. 14P az R 75 231 (lásd fent) aritmára kifejtett hatására vonatkozik sertés miokardiális ischaemia modellben. A közlemény konklúziója abban áll, hogy az R 75 231 képes az ischaemia által kiváltott kamrafibrilláció elfojtására. Nincs köze a közleménynek donorschív tárolásához, és nem említi a fenti vegyület (1)-(-)-enantiomerjét sem.

15

A találmány szerinti készítményekben és eljárásban alkalmazható vegyületek közül némelyik ismert a 4 766 125 számú amerikai egyesült államokbeli szabdalmi leírásból, ott ezen vegyületeknek ischaemia, anoxia és hypoxia által okozott miokardiális károsodások elleni védőhatását írják le.

20 Egyes vegyületeket a 4 880 808 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban az alvás javítására, illetve alvási rendellenességek ellen hatásos terápiás szerekként ismertetnek.

Összefoglalva a fentieket, megállapítható, hogy az R 75 231 (vagy az R 70 380, amely vegyület az előbbi bázisnak megfelelő  $2\text{ HCl}\cdot\text{H}_2\text{O}$  só) racemátok nukleozidtranszportot gátló hatását számos közleményben leírták, nem vált világossá és nyilvánvalóvá az az összefüggés, miszerint ezek a vegyületek donorschívnek a véráramlás helyreállításakor bekövetkező károsodása ki-védésére alkalmasak lennének. Az (1)-(-)-enantiomert egyáltalán nem említették ez ideig.

25 A találmány lehetővé teszi csökkent véráramlású vagy véráramlástól mentes szervek vagy izomszövetek véráramlásának helyreállításakor bekövetkező károsodását, amely módszer abban áll, hogy az adott szervbe vagy izomszövetbe a véráramlás helyreállítása okozta károsodást megelőző és/vagy korlátozó mennyiségi (I) általános képletű vegyületet (1)-(-)-izomerjét vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyszer-készítményt viszünk be. Az (I) általános képletben

30  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom és  

35  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom.

40 Az előzőekben ismertetett meghatározásokban halogénatomon fluor-, klór-, bróm- és jódatomot értünk.

45 Az (I) általános képletű vegyületek szerkezetük folytán legalább egy aszimmetriás szénatomot tartalmaznak, nevezetesen a  $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ -helyettesítőt hordozó piperazin szénatomot, amely lehet R- vagy S-konfigurációjú. Ennek következtében az (I) általános képletű vegyületek két enantiomer formájában létezhetnek, amelyek egy-mástól elkülöníthetők, például az enantiomerek elegyét 50 savaddíciós só formájára alakítva optikailag aktív sav

alkalmazásával, majd a diaszteromer sók elkülönítésével, például szelektív kristályosításával, és a tiszta enantiomereknek lúgos kezeléssel való felszabadításával.

Ha az R helyettesítő egy vagy több további királis centrummal bír, ezen királis centrumok mindegyike lehet R- vagy S-konfigurációjú, és az (I) általános képletű vegyületek különböző diaszterokémiai formájúak lehetnek, amelyek egymástól fizikai elválasztási módszerekkel, például szelektív kristályosítással és kromatográfiás eljárásokkal, például ellenáramú megosztással, oszlopkromatográfiás eljárással elkülöníthetők.

Tiszta sztereokémiai izomer formák előállíthatók továbbá a megfelelő kiindulási anyagnak megfelelően tiszta sztereokémiai izomer formájából, feltéve, hogy a reakció sztereospecifikusan játszódik le.

Az (I) általános képletű vegyületek felhasználhatók adott formájukban, vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóként, amely utóbbit célszerűen a bázisnak megfelelő savval való kezelésével állítunk elő. A megfelelő savak közé tartoznak például szervetlen savak, így hidrogén-halogenidek, például hidrogén-klorid vagy hidrogén-bromid; kénsav, salétromsav és foszforsav, szerves savak, például ecetsav, propionsav, hidroxiecetsav, 2-hidroxi-propionsav, 2-oxo-propionsav, etándisav, propándisav, butándisav, (Z)-2-buténdisav, (E)-2-buténdisav, 2-hidroxi-butándisav, 2,3-dihidroxi-butándisav, 2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsav, metánszulfonsav, etánszulfonsav, benzolszulfonsav, 4-metil-benzolszulfonsav, ciklohexánszulfaminsav, 2-hidroxi-benzoesav és 4-amino-2-hidroxi-benzoesav.

A savaddíciós só megjelölésen az (I) általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik által képezhető szolvátkat is értjük. Ilyen szolvátok például a hidrátok és alkoholátok.

Különösen jelentősek az (I) általános képletű vegyületeknek azok az enantiomer formái, amelyek a sejtmembránok nukleozidtranszport proteinjeit szelektíven kötik és gátolják.

A találmány szempontjából legfontosabb vegyület az (1)-(-)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid (I-b), ennek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sói és hidratált formái, különösen a mono- és a hemihidrátja. Ezek a legjelentősebb vegyületek újak, és a farmakológiai szelektivitás és előnyös jellemzők olyan egyedülálló kombinációját mutatják, amelyekkel az eddig ismert N-aryl-piperazinalkánamid-származékok nem bírtak. Szelektív nukleozidtranszport-gátló hatásuk mellett ezek a vegyületek nem bírnak  $Ca^{2+}$ -antagonista tulajdonságokkal. Akut és krónikus toxicitásuk igen alacsony. Továbbá, ezek a vegyületek nem kötődnek nagymértékben a plazmaproteinekhez, ennek következtében biológiai hozzáérhetőségük kiválló. Terápiában való alkalmazásukat jelentősen leegyszerűsíti és kiszélesíti az a tény, hogy könnyen felszívódnak, így orálisan adagolhatók. A fenti tulajdonságokkal együttesen ez a kényelmes adagolási mód különösen alkalmassá teszi a fenti vegyületeket a tartós alkalmazásra, például a nagy kockázati tényezővel bíró betegek esetén megelőzésre, vagy a következőkben is-

mertetésre kerülő terápia tartós fenntartására. A tiszta enantiomer vegyületek adagolásának további előnye az, hogy a hatóanyagdózis csökkenthető, mivel a nem kívánt inaktív enantiomorf már nincs jelen. Ez a lehetőség különösen előnyös, mert csökkenti a túladagolás valószínűségét, és az ezáltal felmerülő lehetséges nem kívánt hatásokat, például a túladagolás folytán bekövetkező szívdepressziót.

Az (I) általános képletű vegyületek, ezek előállítása 10 és farmakológiai jellemzői a 4 766 125 számú amerikai egyesült államokbeli és a 0 285 219–A számú európai szabadalmi leírásokból ismertek.

Az új, enantiomer szempontból tiszta (I) általános 15 képletű vegyületek cél szerűen az enantiomer szempontból tiszta (II) képletű piperazinokból állíthatók elő.

A fenti előállítási eljárás a piperazin egyes nitrogénatomjainak egymást követő N-alkilezéséből vagy reduktív N-alkilezéséből áll, ahol a megfelelő, a N-hez kötődő helyettesítőket visszük be szakember számára 20 ismert módon.

Az új (1)-(-)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazin-acetamid vegyületeket, amelyek egyik legjelentősebb képviselője az (1)-(-) (I-b) képlettel írható 25 le, cél szerűen a (II) képletű (-)-(S,S-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bisz(1-fenil-etyl)-1,2-etándiamin kiindulási anyagból állíthatjuk elő. A (II) képletű vegyületen gyűrűzárást hajtunk végre a (III) képletű 2,3-dibróm-propánamid alkalmazásával végrehajtott kétszeres N-alkilezés révén, az 30 inert oldószerben, bázis jelenlétében végrehajtott reagáltatás termékeként egy piperazinszármazéket nyerünk. A reakciót az 1.) reakcióvázlatban mutatjuk be. Oldószerként alkalmazhatunk például aromás szénhidrogéneket, köztük benzolt vagy metil-benzolt, halogéneket, köztük halogéneket, köztük tetraklór-metánt vagy 35 klór-benzolt. Megfelelő bázisok például az alkáli-fém- és alkáli-földfém-karbonátok, például a nátrium- vagy kálium-karbonát. A gyűrűzárási reakciót előnyösen a reakcióegely forráshőmérsékletén játszatjuk le.

A kapott (IV) képletű köztitermék a (+)-(V) képletű piperazinná alakítjuk hidrogénezéssel, amelyet alkanolban, például metanolban vagy etanolban, hidrogéngáz-atmoszférában, hidrogénezőkatalizátor, például szénhordozós palládium- vagy szénhordozós platinakatalizátor jelenlétében végzünk. Ezt a reakciót a 2.) reakcióvázlatban mutatjuk be.

Ezt követően a kapott (+)-(V) képletű köztitermék 50 reduktív N-alkilezésnek tesszük ki, amely reakciót a 3.) reakcióvázlatban bemutatott módon 5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentaldehid (IV) reagens alkalmazásával hidrogéngáz-atmoszférában, alkanolban, például metanolban vagy etanolban, hidrogénezőkatalizátor, például szénhordozós palládium- vagy szénhordozós platinakatalizátor jelenlétében végzünk. A reakciótermék további reagálásának 55 megakadályozására cél szerűen katalizátorral, például tiofén adunk a reakcióegelybe. A reakciósebesség fokozására a reakcióegyet enyhén melegítjük, előnyösen mintegy 40–60 °C reakció-hőmérsékletet alkalmazunk.

Az így kapott (d)-(+)-(VII) általános képletű köztermék egy (VIII) általános képletű reagens alkalma-

zásával N-alkilezzük, a (VIII) általános képletben W jelentése reakcióképes kilépőcsoport, például klór- vagy brómatom; a reagáltatást egy, a reakció szempontjából inert oldószerben, egy bázis jelenlétében végezzük. A reakciót a 4.) reakcióvázlatban mutatjuk be.

A fenti N-alkilezési reakciót célszerűen a reagensek keverésével és melegítésével végezzük, előnyösen 70–100 °C hőmérsékleten. Alkalmas oldóserek például az alkanolok, például a metanol, etanol és butanol, a dipoláris aprotikus oldóserek, például az N,N-dimetilformamid vagy dimetil-szulfoxid, vagy ezen oldóserek elegyei. Megfelelő bázisok például az alkálfém- és alkálföldfém-hidroxidok, -karbonátok és -hidrogén-karbonátok, továbbá a szerves aminok, például az N,N-dietil-etánamid, a piridin és a morfolin. A reakciósebesség fokozására a reakcióelegye egy alkálfém-jodidot, például kálium-jodidot is adhatunk.

Végül a kapott (I)-(-)-(IX) általános képletű köztérmetéket a nitrocsoport amincsoporttá való redukálásával az új (1)-(-)-(I) általános képlet vegyülettel alakítjuk. Ezt a reakciótépést az 5.) reakcióvázlatban mutatjuk be. A redukálást célszerűen a reakció szempontjából inert oldószerben, szakember számára ismert redukálási eljárással végezzük. Például a (IX) általános képletű köztérmetéket hidrogénatmoszférában egy alkanolban, például metanolban vagy etanolban, egy hidrogénezőkatalizátor, például szénhordozós palládium, szénhordozós platina- vagy Raney-nikkelkatalizátor jelenlétében keverjük. Más megoldás szerint a redukálást végrehajthatjuk a (IX) általános képletű köztérmetéknél egy reagenssel, például nátrium-szulfittal, nátrium-szulfiddal, nátrium-hidrogén-szulfiddal vagy titán(III)-kloriddal való reagáltatásával.

Minden előző reakciótépésben előforduló köztérmeték és végtermék szakember számára ismert módon izolálható és tisztítható, különösen előnyös eljárások a folyadékkromatográfiás eljárás és a kristályosítás.

Amint azt az előzőekben már említettük, az (I) általános képletű vegyületekről és ezekhez közeli szerkezetű vegyületekről ismert, hogy ezek a szívet a miokardiális sérülésektről védik, és elősegítik az alvást, az alvási rendellenességek ellen hatnak. A fenti vegyületek közül többről, különösen a 3-(amino-karbonil)-4-[4,4-bisz(4-fluor-fenil)-butil]-N-(2,6-diklór-fenil)-1-piperazin-acetamid-di(hidrogén-klorid)-monohidrátról, amely mioflazin néven ismert, nukleozidnak membránokon való transzportját gátló hatást ismertetnek [Molecular Physiology, 8, 615–630 (1985)]. Az (I) általános képletű vegyületek fontos előnye az alábbi eljárásokban való felhasználás során az a tény, hogy orális adagolás esetén aktívak, ellentétben a mioflazinnal, továbbá kiváló biológiai hozzáérhetőséggel bírnak annak következetében, hogy általában nem kötődnek a plazma-proteinekhez.

A szerven vagy izomszöveten, amelyet az előzőekben említettünk, elsősorban a szívet vagy szívszövetet értjük. Jellemző az olyan helyzet, amelyben az említett szerv vagy izomszövet véráramlása csökkent vagy megszűnt, például a trombózis és a szívbenulás (kardioplegia), azaz a szív leállása nyílt szívsebészeti beavatkozás

vagy átültetés előtt. A véráramlás helyreállításával kapcsolatos károsodás általában bekövetkezik, amikor az előzőekben említett helyzeteket követően a vér áramlása normális mértékben helyreáll, például természetes vagy mesterségesen elősegített trombolízis esetén, vagy a szív véráramlásának helyreállítása esetén kardioplegiát követően. A véráramlás helyreállításával kapcsolatos károsodáson, amit a véráramlás helyreállításával kapcsolatos sérülésként is szoktak említeni, leírásunkban olyan szövegetek és szervek véráramlásának helyreállításakor, azaz a véráramlásnak az adott szöveteken és szerveken való ismételt megindításakor való károsodását értjük, amely szövetek vagy szervek megelőzően a vérellátástól megvoltak fosztva. A véráramlás helyreállítása során jelentkező károsodás egy akut jelenség, amely azonnali jelentkezik a véráramlás helyreállításakor, ezért azonnali beavatkozást igényel.

A találmány szerint előállított készítmények hatóanyagául ismert módon előállított (I) általános képletű vegyületek és a találmány szerint előállított (1)-(-) izomerjeik szolgálnak. Az „ismert módon” megjelölésen a bejelentés elsőbbségének napján ismert eljárásokat értjük.

Az (I) általános képletű hatóanyagot olyan mennyiségen alkalmazzuk, hogy az adott szövetbe vagy szervebe adagolva a véráramlás megindításakor bekövetkező károsodást megelőzze vagy csökkentse.

A találmány szerint előállított készítményekkel természetes trombolízisen, külső beavatkozással (trombolitikus terápiával) kiváltott trombolízisen átesett betegek vagy olyan betegek kezelhetők, akiket nyílt szívsebészeti beavatkozást hajtottak végre, vagy akik donortól kaptak szívet, a kezelés során ezeknek a betegeknek az előzőekben leírt (I) általános képletű vegyületet a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás megelőzésére és/vagy csökkentésére hatásos mennyiségben adagoljuk.

Trombolízisen, amint azt a leírásban alkalmazzuk, trombusok oldódását értjük, különösen a trombus anyagában jelen lévő proteolitikus plazminenzim helyi hatására bekövetkező oldódást. A trombolitikus terápia kifejezésen azt értjük, hogy a trombustól vagy trombusuktól szennedő betegek trombolitikusan hatásos mennyiségben trombolitikus szert adagolunk, majd adott esetben ezt követően antikoaguláns terápiát folytatunk, például heparint, etil-biszumacétátot vagy tiklopidint adagolunk. A fenti terápiában szokásan alkalmazott szerek közé tartoznak például az urokináz, sztreptokináz, szövetplazminogén-aktivátor (t-PA) és a fibrinolizin. A trombolízist követően helyreálló véráramlás által okozott károsodások találmány szerinti megelőzése vagy csökkentése abban áll, hogy a trombolitikus terápiában részesülő betegnek olyan mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adunk, amely a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodást megelőzi vagy csökkenti.

Közelebbről, a találmány szerint előállított készítményeket úgy alkalmazzuk, hogy a betegnek egyidejűleg, elkülönítetten vagy egymást követően trombolitikusan hatásos mennyiségű trombolitikus szert, különösen az előzőekben említett trombolitikus szerek vala-

melyikét és a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás megelőzése és/vagy csökkentése szempontjából hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adunk. A kezelés magában foglalja azt is, ha a betegnek profilaktikusan vagy fenntartó terápia során egyidejűleg, elkülönítetten vagy egymást követően hatásos mennyiségű antikoaguláns szert, különösen az előzőekben említett antikoaguláns szerek valamelyikét és hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet adunk be.

Az egyes hatóanyagokat, a trombolitikus szert és az (I) általános képletű vegyületet olyan mennyiségben alkalmazzuk, hogy hatékony trombolizist érjünk el, és ezzel egyidejűleg hatékonyan előzzük meg vagy csökkentsük a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodást ezen hatóanyagok betegnek való adagolása során. Ha fenntartó terápiát végzünk, a hatóanyagok mennyisége olyan, hogy az antikoaguláns szer és az (I) általános képletű vegyület alkalmazott mennyisége hatásosan megelőzze a trombusok képződését, egyidejűleg hatásosan megelőzze vagy csökkentse a véráramlás helyreállása során létrejövő károsodást abban az esetben, ha minden két hatóanyagot adagoljuk a betegnek. A trombolitikus szer mennyisége kielégítő, ha azonos azzal a mennyiséggel, amelyet trombolitikus terápiában az ilyen szerekből szokásosan alkalmaznak. Például, a sztreptokináz adagolható terheléses dózisként 250 000–600 000 egység mennyiségben 30–60 percen át, majd ezt követően mintegy 100 000 egység/óra mennyiségben általában legfeljebb 72 órán át, esetenként 144 órán át; az urokináz intravénás infúzió formájában adagolható 4400 egység/testtömeg-kg kezdeti dózisban 10 percen át, majd ezt követően fenntartó dózisként 4400 egység/testtömeg-kg/óra mennyiségben óránként, legfeljebb 12 órán át; a szövetplazminogén-aktivátor adagolható intravénás infúzió formájában mintegy 100 mg dózisban 3 órán át. Ebben az eljárásban az alkalmazandó (I) általános képletű vegyület mennyisége jellemzően 0,01 és 100 mg/testtömeg-kg közötti, előnyösen 0,1–10 mg/testtömeg-kg, még előnyösebben mintegy 0,2 és mintegy 5 mg/testtömeg-kg közötti értékű.

Az (I) általános képletű vegyületek vagy gyógyászati szempontjából elfogadható savaddíciós sóik adagolhatók a trombolitikus szer beadagolása előtt, alatt vagy kevésbé azt követően, feltéve, hogy a trombolitikus szer és az (I) általános képletű vegyület adagolása közötti idő annyi, hogy a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás hatékonyan megelőzhető vagy csökkenthető. Ha a trombolitikus szert és az (I) általános képletű vegyületet egyidejűleg kívánjuk adagolni, különösen előnyös egy olyan készítmény alkalmazása, amely mind a trombolitikus szert, mind az (I) általános képletű hatóanyagot tartalmazza. Más megoldás szerint azonban adagolható a trombolitikus szer és az (I) általános képletű hatóanyag elkülönítve is megfelelő készítmények formájában. Hasonló módon, ha fenntartó kezelésnél vagy megelőzésnél kívánunk antikoagulánst használni, az (I) általános képletű vegyület adagolható az antikoaguláns szer beadása előtt, azzal egyidejűleg vagy azt követően is.

A találmány tárgyát képezi olyan készítmények előállítása, amelyek a véráramlásnak természetes vagy elősegített trombolizist vagy kardioplégiát követő helyreállásakor bekövetkező károsodások megelőzésére vagy 5 csökkentésére szolgálnak, ezek a készítmények gyógyászati szempontból elfogadható hordozóanyagot, és a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas mennyiségű, ismert módon előállított (I) általános képletű hatóanyagot, illetve ennek körén belül eső, a találmány szerint előállított (1)-(–)-(I) általános képletű hatóanyagot tartalmaznak.

Az „(I) általános képletű hatóanyag” megjelölésen ezen vegyületek gyógyászati szempontból elfogadható 15 savaddíciós sóit is értjük. Az „ismert módon előállított” megjelölésen a bejelentés elsőbbségének napján ismert eljárásokkal előállított vegyületeket értjük.

Azok a készítmények, amelyek a véráramlásnak elősegített trombolízis utáni helyreállása következében 20 létrejövő károsodások megelőzésére vagy csökkentésére szolgálnak, tartalmazhatnak továbbá trombolitikus szempontból hatékony mennyiségű trombolitikus szert, különösen az előzőekben említett trombolitikus szerek valamelyikét.

25 A megelőző alkalmazásban vagy fenntartó terápiában használt készítmények tartalmazhatnak továbbá antikoaguláns szempontból hatékony mennyiségű antikoaguláns szert, különösen az előzőekben említett antikoaguláns szerek valamelyikét.

30 Az előbbi készítményekben az egyes hatóanyagok, az (I) általános képletű vegyület, az adott esetben jelen lévő trombolitikus szer vagy antikoaguláns olyan mennyiségben vannak jelen, amely hatásosan előzi meg vagy csökkenti a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodást, és ahol ilyen hatóanyag alkalmazható, hatásos mennyiségű a trombolízis szempontjából vagy hatásosan gátolja a koagulációt.

A leírás eddigi és következő részében említett készítmények közül említésre méltó az a csoport, amely 40 ciklodextrint (CD) vagy annak éterszármazékát tartalmazza komplexképző és/vagy oldódást elősegítő szerként. Az ilyen ciklodextrinek példáiként említhetjük az  $\alpha$ -CD-t,  $\beta$ -CD-t és  $\gamma$ -CD-t, vagy ezek étereit vagy vegyes éterszármazékait. Különösen jelentősek ebből a szempontból a 3 459 731 számú amerikai egyesült államokbeli és a 0 149 197–A és 0 197 571–A számú európai szabadalmi leírásokban szereplő ciklodextrinek.

Az ilyen éter vagy vegyes éterszármazékok jellemzően magukban foglalják az olyan  $\alpha$ -,  $\beta$ - vagy  $\gamma$ -CD-t, 50 ahol egy vagy több hidroxilcsoport vagy 1–6 szénatomos alkil-, különösen metil-ethyl- vagy izopropilcsoporttal, hidroxi-(1–6 szénatomos alkil)-, különösen hidroxi-ethyl-, hidroxi-propil- vagy hidroxi-butil-csoporttal; karboxi(1–6 szénatomos alkil)-, különösen karboxi-metil- 55 vagy karboxi-ethyl-csoporttal; vagy (1–6 szénatomos alkil)-oxi-karbonil-(1–6 szénatomos alkil)-csoporttal helyettesített. Komplexképző és/vagy oldódást elősegítő szerekkel különösen említésre méltóak a  $\beta$ -CD, a 2,6-dimetil- $\beta$ -CD és különösen a 2-hidroxi-propil- $\beta$ -CD, a 2-hidroxi-ethyl- $\beta$ -CD, a 2-hidroxi-ethyl- $\gamma$ -CD és a 2-

hidroxi-propil- $\gamma$ -CD. Az előzőekben említett ciklo-dextrianszármazékok DS-értéke (DS=a helyettesítettség mértéke, azaz a helyettesített hidroxifunkciós csoportok átlagos száma glükózegységenként) előnyösen 0,125 és 3 közötti, előnyösen 0,3–2, még előnyösebben 0,3–1. Az MS-érték (MS=a molekula helyettesítettségének mértéke, azaz a helyettesítőszem móljainak átlagos száma glükózegységenként (0,125 és 10 közötti, előnyösen 0,3–3, még előnyösebben 0,3–1,5, legelőnyösebben 0,35–0,50). A fenti készítményeket célszerűen úgy állítjuk elő, hogy a ciklodextrint vagy annak éterszármazékát vízben oldjuk, és az oldathoz hozzáadjuk az (I) általános képletű vegyületet, valamint az egyéb segédanyagokat, például nátrium-kloridot, kálium-nitrátot, glükózt, mannitot, szorbitot, xilitet és puffereket, például foszfát-, acetát- vagy citráppuffert, majd adott esetben az oldatot vákuumban besűrítjük vagy bepárlással száritjuk vagy liofilizáljuk. A ciklodextrinnek vagy éterszármazékának a mennyisége a kész készítményben általában mintegy 1–40 tömeg%, előnyösen 2,5–25 tömeg%, még előnyösebben 5–20 tömeg%. Az (I) általános képletű hatóanyag mennyisége a kész készítményben általában mintegy 0,01 és 1,0 tömeg% közötti, előnyösen 0,025–0,5 tömeg%, még előnyösebben 0,05–0,2 tömeg%. Különösen jelentősek azok a készítmények, amelyek hatóanyagként (1)-(-)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot, komplexképző és/vagy oldódást elősegítő szerekkel pedig 2-hidroxi-propil- $\beta$ -ciklodextrint tartalmaznak.

A találmány szerint a gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyag hatásos mennyiséget – savval vagy bázissal alkotott sója vagy szabad bázis formájában – alaposan elegyítjük gyógyászati célra alkalmas hordozóanyaggal, amely hordozóanyag a készítmény kívánt adagolási módjától függően széles körön belül változó lehet. A gyógyászati készítmények célszerűen egységdózis formájúak, előnyösen orális, rektális, percután vagy parenterális injekció formájában való adagolásra szolgálnak. Ha például orális adagolásra szolgáló dózisformát készítünk, alkalmazhatunk minden ilyen célra szokásan használt gyógyászati anyagot, például vizet, glikolokat, olajokat, alkoholokat, orális adagolásra szolgáló folyékony készítmények, például szuszpenziók, szíropok, elixírek és oldatok előállítására; szilárd hordozóanyagokat, például különböző keményítőket, cukrokat, kaolint, csúszást elősegítő anyagokat és szétesést elősegítő szereket porok, pirulák, kapszulák és tabletta előállítására. Könnyű adagolhatóságuk folytán a tabletta és kapszulák tekinthetők előnyös orális dózisegység formának, ezekben természetesen szilárd, gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagokat alkalmazunk. Parenterális készítmények előállítására hordozóanyagként általában steril vizet vagy legalább nagyrészt steril vizet alkalmazunk, bár más összetevők, például az oldódást elősegítő anyagok is használhatók. Injektálható oldatok készíthetők például oly módon, hogy hordozóanyagként sóoldatot, glükózoldatot vagy sóoldat és glükózoldat elegyét alkalmazzuk. Injektálható szuszpenziók is készíthetők, ezekben például megfelelő folyékony

hordozóanyagot és szuszpendálószert alkalmazunk. A percután adagolásra szolgáló készítményekben a hordozóanyag adott esetben az áthatolást elősegítő szert és/vagy megfelelő nedvesítőszert tartalmaz, adott esetben bármely természetű, megfelelő adalékanyag kisebb mennyiséggel kombinálva, azzal a megkötéssel, hogy az adalékanyagnak nem szabad a bőrön jelentős károsozást előidéznie. Ezek az adalékanyagok megkönyíthetik a bőrre való felvitelt, és/vagy a készítmény előállítását könnyíthetik meg. Ezek a készítmények különböző módokon alkalmazhatók, például transzdermális tapaszokként, az adott helyre való felvitellel vagy kenőcsként. Vizes készítmények előállítására a megfelelő bázisokhoz képest vízben való megnövekedett oldhatóságuk következtében nyilvánvalóan alkalmasabbak az (I) általános képletű vegyületek savaddíciós sói.

Az (I) általános képletű vegyületeknek a találmány szerinti eljárás szempontjából különösen érdekes vonása az a tény, hogy ezek a vegyületek orálisan adagolhatók, így lényegesen leegyszerűsíthető az említett vegyületek adagolása magas rizikótényezővel bíró betegeknek, különösen azoknak a betegeknek, aik fenntartó terápiában vagy antikoaguláns kezelésben részesülnek.

Különösen előnyös, ha a fenti gyógyászati készítményeket dózisegység formára szereljük ki, ez megkönyíti az adagolást és a dózisok egyenlőségét biztosítja. A dózisegység forma – amint azt a leírásban és az igénypontokban használjuk – olyan fizikailag elkülönített egységekre vonatkozik, amelyek egységes dózisokként alkalmazhatók, minden dózisegység előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz – amely a kívánt terápiás hatás elérésére alkalmas – a szükséges gyógyászati célra alkalmas hordozóanyagokkal elegyítve. Ilyen dózisegységek például a tabletta (beleértve a rovátkával ellátott vagy bevonattal ellátott tablettakat), a kapszulák, a pirulák, a porcsomagok, az ostyás készítmények, az injektálható oldatok vagy szuszpenziók, a teáskanállyi vagy evőkanállyi oldatok, és ezek elkülönített többszörösei.

A találmány tárgyát képezi továbbá az (I) általános képletű hatóanyagot és egy trombolitikus szert tartalmazó kombinált készítmények előállítása a hatóanyagok egyidejű, elkülönített vagy egymást követő alkalmazására trombolitikus terápiában a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás egyidejű megelőzésével vagy csökkentésével. Ilyen termék lehet például egy kit, amely egy megfelelő, (I) általános képletű hatóanyagot vagy annak gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját tartalmazó tartályt és egy másik, a trombolitikus szert tartalmazó tartályt foglal magában. Az ilyen termék azzal az előnyvel bír, hogy az orvos, aki a trombolitikus terápiát a véráramlás helyreállásakor bekövetkező károsodás egyidejű megakadályozásával vagy csökkentésével kívánja alkalmazni, megválasztatja a kezelendő beteg diagnózisától függően az egyes komponensek megfelelő mennyiséget, és azok adagolásának sorrendjét és idejét.

A nyílt szívsebészeti beavatkozás kifejezésen olyan, a szíven végrehajtott sebészeti beavatkozást értünk, amelynek során a szívet a keringtetési funkciótól ideig-

lenesen mentesítjük. A találmány szerint előállított kézszítmények különösen az operált szív vérkeringésének helyreállításakor bekövetkező reperfúziós károsodás megelőzésére és korlátozására szolgálnak, az eljárás abban áll, hogy a nyílt szívsebészeti beavatkozásban áteső betegnek egy (I) általános képletű vegyületet adunk be a fenti károsodás megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas mennyiségben. Közelebbről, az eljárás a betegnek a sebészeti beavatkozás alatt és után történő kezelésében áll, a kezelést az (I) általános képletű vegyületnek a vérkeringés helyreállításakor bekövetkező károsodás megelőzésére és/vagy csökkentésére alkalmas mennyiséggel végezzük. Egy különösen előnyös gyakorlat abban áll, hogy a sebészeti beavatkozást megelőzően a szivet olyan szívbénító hatású oldattal állítjuk le, amely a véráramlás helyreállításakor bekövetkező károsodás megelőzésére és/vagy csökkentésére alkalmas mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaz.

A transzplantáció megjelölésen szövetek, különösen szervek, még inkább szív átültetését értjük egyik melegvérű állatból vagy emberből egy másik melegvérű állat vagy ember azonos befogadóhelyére.

A találmány tárgyát képezi továbbá egy eljárás átültetésre szánt szív szívbénító oldatban hidegen való tárolására, amely eljárás során a szívbénító oldathoz a fenti (I) általános képletű vegyületet a szív tárolását hatékonynan meghosszabbító mennyiségben adagoljuk.

A szívbénító oldat kifejezésen az általában szívbénításra alkalmazott normál kiegyenlítőszíntelenítő szívbénító oldatban hidegen való tárolására, amely eljárás során a szívbénító oldathoz a fenti (I) általános képletű vegyületet a szív tárolását hatékonynan meghosszabbító mennyiségben adagoljuk. A szívbénító oldat kifejezésen az általában szívbénításra alkalmazott normál kiegyenlítőszíntelenítő szívbénító oldatban hidegen való tárolására szokásosan alkalmazott szívbénító oldatok például a hiperkálámiás NIH szívbénító oldatok, az UW szívbénító oldat, a Collins-féle M szívbénító oldat (115 mekv K<sup>+</sup>/l), a ST. Thomas Kórház szívbénító oldata, a Ringer-féle injekció trometaminnal (3,6%) pufferolva, a Plegisol<sup>R</sup> (Abbott) nátrium-hidrogén-karbonát-injekcióval (8,4%) pufferolva, a Módosított Krebs nagy káliumtartalmú (34 mekv/l) oldat és hasonló szívbénító oldatok. Az átültetésre szánt szív tárolási hőmérséklete jellemzően 0 és 10 °C közötti, különösen 0–7 °C, előnyösen 0 és 4 °C közötti.

Az átültetésre szánt szív tárolási eljárásának különösen érdekes jellemzője, hogy az átültetésre szánt színek a szívbénító oldatban való tárolhatósági ideje valamely (I) általános képletű vegyület jelenlétében rendkívüli módon meghosszabbítható. Míg a szokásos szívbénító oldatban az (I) általános képletű vegyület jelenléte nélkül az átültetésre szánt szív hidegen mintegy 4 órán át tárolható, a találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületet tartalmazó szívbénító oldatban az átültetésre szánt szív legalább 24 órán át tárolható hidegen, és ezt követően sikeresen átültethető. Ennek megfelelően a találmány tárgyát képezi átültetésre szánt színek olyan hideg szívbénító oldatban való tárolása, különösen olyan, az előzőekben említettek közé tartozó hideg szívbénító oldatban való tárolása, amely a donorszív védelme szempontjából hatékony mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmaz. A találmány szerinti eljárásban az átültetésre szánt szív szívbénító oldatban való tárolása során a donorszív védelmére hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyület koncent-

rációja jellemzően 0,1 μmol/l és 10 μmol/l mennyiségű, főként 0,5 μmol/l és 5 μmol/l közötti, előnyösen 0,8 μmol/l és 2 μmol/l közötti.

A következőkben a találmányt nem korlátozó példákban mutatjuk be.

*1. példa*

(–)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklorfenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazin-acetamid előállítása

10 108,4 rész (–)-(S,S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bisz(1-fenil-etyl)-1,2-etán-diamin, 93,8 rész 2,3-dibróm-propánamid, 334,5 rész kálium-karbonát és 2958 rész metil-benzol elegyet vízszeparátor alkalmazásával visszafolyató hűtő 15 alatt 24 órán át forraljuk. Az elegyet még forrón szűrjük, a csapadékot víz és diklór-metán között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, és a szűrlettel egyesítjük. Az elegyet szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás 20 eljárással tisztítjuk (Lichoprep PR<sup>18</sup>; H<sub>2</sub>O (0,5% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>)/CH<sub>3</sub>CN 55:45). A kívánt frakciót képviselő elfolyót bepároljuk, így 15,4%-os hozammal 20,8 rész [1(S),2A,4(S)]-1,4-bisz(1-fenil-etyl)-2-piperazinkarboxamidot [(1) köztitermek] nyerünk.

25 20,8 rész (1) köztitermek és 198 rész metanol elegyet légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, 2 rész 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizárt kiszűrjük az elegyből, és a szűrletet 30 bepároljuk. Így 98,0%-os hozammal 7,8 rész (+)-2-piperazinkarboxamidot [(2) köztitermek] nyerünk.

3,9 rész (2) köztitermek, 8,3 rész 5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentaldehid, 2 rész 4%-os metanolos tiofénoldat és 198 rész metanol elegyet légköri nyomáson 50 °C hőmérsékleten, 2 rész 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után a katalizárt kiszűrjük, a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyagot etanolban etándioátsójával alakítjuk. A sót etanol és 40 metanol elegyből átkristályosítjuk, majd a terméket kiszűrjük és szárítjuk. Így 61,6%-os hozammal 8,82 rész (+)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-2-piperazinkarboxamid etándioátot (1:1) [(3) köztitermek] nyerünk. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +10,02° (c=0,5%, DMF)

45 8,82 rész (3) köztitermeket vízben felveszünk, és ammónium-hidroxid alkalmazásával szabad bázissá alakítunk. A bázist diklór-metánnal háromszor extraháljuk, az egyesített extraktumokat szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyaghoz 6,5 rész 1-klór-N-(2,6-diklór-4-nitro-fenil)-acetamidot, 3,75 rész N,N-dietil-etánamint és 113 rész N,N-dimetil-formamidot adunk. Az elegyet hétvégén át 70 °C hőmérsékleten keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot 5%-os vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldat és diklór-metán 55 között megosztjuk. A szerves fázist elkülönítjük, szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. A visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk [szilikagél; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>+10% CH<sub>3</sub>OH) 70:30]. A kívánt frakciót tartalmazó eluent bepároljuk, a visszamaradó anya- 60 got 2-propanolban hidrogén-klorid-sójával alakítjuk. A ter-

méket kiszűrjük, majd vákuumban 50 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 30,5%-os hozammal 3,78 rész (–)-2-(amino-karbonil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-N-(2,6-diklór-4-nitro-fenil)-1-piperazin-acetamid-mono(hidrogén-klorid)-ot [(4) köztitermék] nyerünk.

$[\alpha]_D^{20} = -18,47^\circ$  (c=0,5%, CH<sub>3</sub>OH).

3,6 rész (4) köztitermék, 1 rész 4%-os metanolos tiofénoldat és 119 rész metanol elegyet lékgöri nyomáson, szabahőmérsékleten, 2 rész 10% fémtartalmú szénhordozós palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezük. A számított mennyiségű hidrogén felvétele után az elegyből a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet bepároljuk. A visszamaradó anyagot oszlopkromatográfiás eljárással tisztítjuk (Lichroprep RP-18; H<sub>2</sub>O (0,5% CH<sub>3</sub>COONH<sub>4</sub>)/CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>3</sub>CN 40:20:40). A kívánt frakciókat bepároljuk, majd a terméket a kapott vizes oldatból hagyjuk kristályosodni. Ezután a kristályokat kiszűrjük, és vákuumban 60 °C hőmérsékleten szárítjuk. Így 43,4%-os hozammal 1,49 rész (–)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid-hemihidrátot nyerünk [(I–b) általános képletű vegyület].

Op.: 123,4 °C,  $[\alpha]_D^{20} = -29,63^\circ$  (c=0,5%, CH<sub>3</sub>OH).

#### 1. Vizsgálati példa

Kutyák szívét hiperkalémiás NIH szívbénító oldattal megállítjuk (ez az I csoport, tagjainak száma 6), vagy azonos szívbénítást végzünk 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid adagolása után (II csoport, tagjainak száma 6). A szíveket hidegen 24 órán át 0–5 °C hőmérsékleten, jeges víz hűtés mellett, a szívbénító oldatban tároljuk, majd a megfelelő helyzetben átültetjük. A recipiens kutyáknak 0,1 mg/testtőmeg-kg 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot adunk az átültetést megelőzően. A szívizom nagy energiájú foszfáttartalmát (HEP) sorozatíopsziában meghatározzuk. Az I csoportban 24 órás tárolás után az ATP-tartalom 50%, a CrP-tartalom 18% a kontrollhoz viszonyítva. Kardiopulmonáris bypass (CPB) alkalmazásával 60 percen át végzett reperfúzió a HEP-tartalom csökkenését (p<0,05) eredményezi, és minden állat „kő-szívűvé” válik a transzplantációt követően. A II csoportban 24 óra elteltével az ATP a kontroll 82%-a, a CrP a kontroll 28%-a (p<0,05 az I csoportra vonatkoztatva). Az átültetést követően a HEP-tartalom stabil maradt, minden szív leválasztható volt a kardiopulmonáris bypassról anélkül, hogy ezt inotrop anyaggal kellett volna elősegíteni, kivéve az izoprenalint. Így a szívizmot optimálisan tudtuk megőrizni a kardiolégiá és a nukleozidtranszport-gátlás kombinálásával.

#### Formálási példák

##### 1. Injektálható oldat

hatóanyag*	1 g
0,1 n hidrogén-klorid	0,04 l
2-hidroxi-propil-β-ciklodextrin	50 g
nátrium-klorid	5,5 g
1 n nátrium-hidroxid	pH 3,7–3,9-re
víz	1 l-re
* 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid	

A fenti készítményt úgy állítjuk elő, hogy 50 g 2-hidroxi-propil-β-ciklodextrint 0,5 l vízben oldunk. Az oldathoz egymást követően hozzáadunk 0,04 liter 0,1 n hidrogén-kloridot és 1 g 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot. Az elegyet tiszta oldat nyeréséig keverjük, majd vízzel 0,9 literre hígítjuk, majd 5,5 rész nátrium-kloridot oldunk benne keverés közben. Az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxiddal 3,7 és 3,9 közé állítjuk, majd az oldatot vízzel 1 literre hígítjuk, így 1 mg/ml hatóanyagot tartalmazó injektálható oldatot nyerünk.

#### 2. Orális oldatok készítése

hatóanyag*	1 g
2-hidroxi-propil-β-ciklodextrin	50 g
15 0,1 n hidrogén-klorid	0,04 l
70%-os szorbit	0,1 l
propilénglikol	0,1 l
etilén-diamin-tetraecetsav-dinátriumsó	2 g
benzoeszav	3 g
20 szájmosóvíz-aroma	1 g
1 n nátrium-hidroxid	pH 4,0-re
tisztított víz	1 l-re

\* 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid

25 50 g 2-hidroxi-propil-β-ciklodextrint 0,6 liter vízben oldunk, majd egymást követően hozzáadunk az oldathoz 0,04 liter 0,1 n hidrogén-kloridot és 1 g 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot. Az elegyet tiszta oldat nyeréséig keverjük, majd 2 g Na<sub>2</sub>(EDTA)-t oldunk benne keveréssel, ezután az oldathoz 0,1 l 70%-os szorbitot adunk. A homogén oldathoz ezután egymást követően hozzáadunk 3 g benzoeszavat, 0,1 liter propilénglikolt és 1 g szájmosóvíz-aromát. Az oldat pH-ját 1 n nátrium-hidroxiddal 3,7 és 3,9 közé állítjuk, majd az oldatot vízzel 1 l-re hígítjuk. Így orális adagolásra szolgáló, 1 mg/ml hatóanyag-tartalmú készítményt nyerünk.

#### 40 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) általános képletű vegyületek (1)-(–)-izomerjeinek és ezek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóinak előállítására – a képletben
  - 45  $X_1$  és  $X_2$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom és
  - $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom –,
- azzal jellemzve, hogy a (II) képletű (–)-(S,S)-N<sup>1</sup>,N<sup>2</sup>-bisz(1-fenil-etyl)-1,2-etán-diamin és a (III) képletű dibróm-propánamid incrt oldószerben, bázis jelenlétében végrehajtott gyűrűzárási reakciójával kapott (IV) képletű vegyületet alkanolban, hidrogénezőkatalizátor jelenlétében hidrogéngáz-atmoszférában hidrogenolizáljuk, és a kapott (V) képletű (+)-2-amino-karbonil-piperazint egy (VI) általános képletű 5,5-bisz(4-hidrogén-fenil)-pentaldehiddel hidrogéngáz-atmoszférában, alkanolban, hidrogénezőkatalizátor jelenlétében reduktíven N-alkilezzük, és az így kapott (d)-(+)-(VII) általános
  - 55 nos képletű piperazinszármazékot egy (VIII) általános

képletű alkilezőszerrel – a képletben  $R_2$  és  $R_3$  jelentése a tárgyi körben megadott, W jelentése reakcióképes kilépőcsoport – a reakció szempontjából inert oldószerben, bázis jelenlétében reagáltatjuk, majd a kapott (1)-(-)-(IX) általános képletű vegyületet – a helyettesítők jelentése a tárgyi körben megadott – célszerűen a reakció szempontjából inert oldószerben redukálószerrel reagáltatjuk, és kívánt esetben a kapott terméket gyógyászati célra alkalmas sóvá alakítjuk.

(Elsőbbsége: 1990. 11. 19.)

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás az (1)-(-)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-diklór-fenil)-4-[5,5-bisz(4-fluor-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelően helyettesített kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

(Elsőbbsége: 1990. 11. 19.)

3. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot – a képletben  $X_1$  és  $X_2$ , illetve  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom –, (1)-(-)-izomerjét és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon vagy az 1. igénypont szerint előállított hatóanyagot a gyógyszerészetben szokásos hordozó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal és kívánt esetben trombolitikus szerrel összekeverve a véráramlás helyreállítása során jelentkező károsodás megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

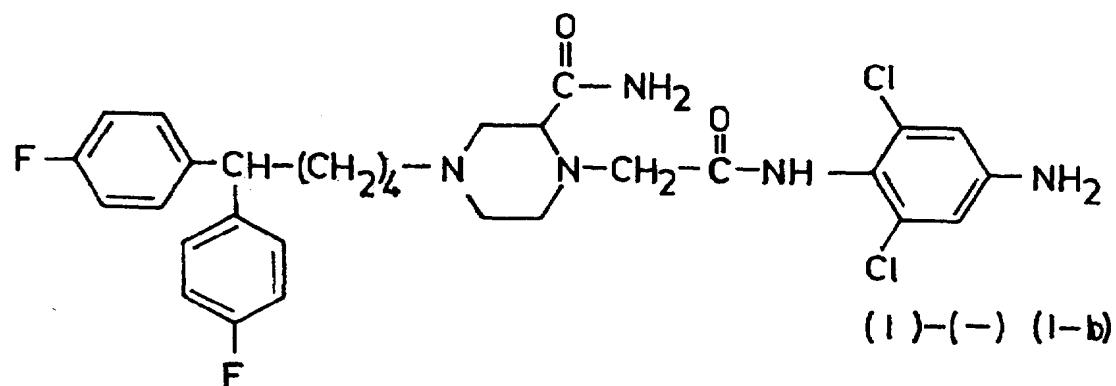
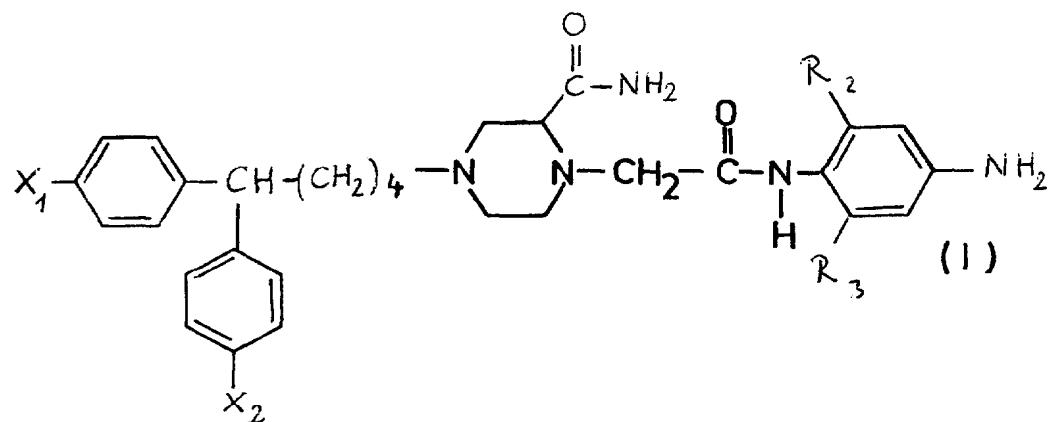
(Elsőbbsége: 1990. 11. 19.)

4. Eljárás transzplantálandó donorszív tárolás alatti védelmére, *azzal jellemezve*, hogy a szívet hidegen tároljuk olyan szívbénító oldatban, amely legalább 0,1 mmol/l mennyiségű (I) általános képletű 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot – a képletben a helyettesítők jelentése az 1. igénypontban megadott –, sztereokémiai izomerjét és/vagy gyógyászati célra alkalmas savaddíciós sóját tartalmazza ható-

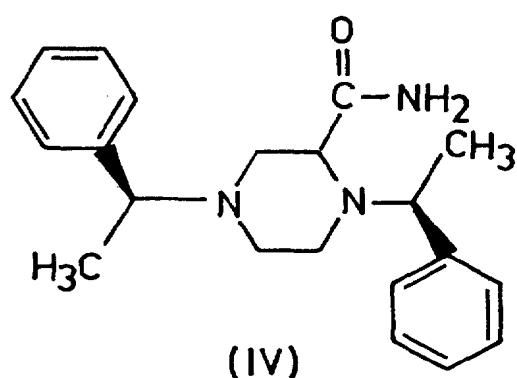
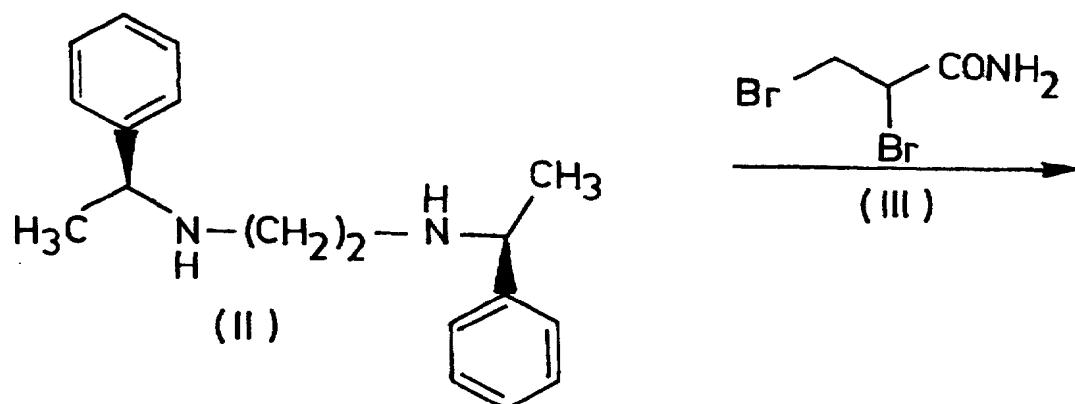
anyagként, és emellett hordozó- és/vagy segédanyagokat és más, a szívbénító oldatokban szokásosan alkalmazott anyagokat tartalmaz.

(Elsőbbsége: 1989. 11. 22.)

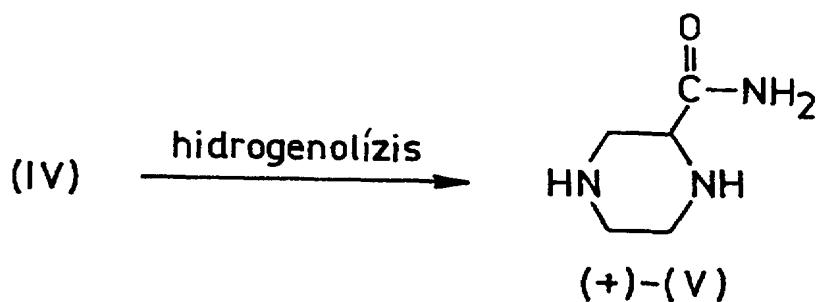
- 5 5. A 4. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy (I) általános képletű vegyületként (1)-(-)-2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot alkalmazunk.
- 10 (Elsőbbsége: 1990. 11. 19.)  
6. Eljárás hatóanyagként (I) általános képletű 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamidot – a képletben  $X_1$  és  $X_2$ , illetve  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom –, és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerészetben szokásos hordozó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal és kívánt esetben trombolitikus szerrel összekeverve a véráramlás helyreállítása során jelentkező károsodás megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
- 15 (Elsőbbsége: 1989. 11. 22.)
- 20 7. Eljárás egy trombolitikus szert és egy (I) általános képletű 2-(amino-karbonil)-N-(4-amino-2,6-dihalogén-fenil)-4-[5,5-bisz(4-halogén-fenil)-pentil]-1-piperazinacetamid-származékot – a képletben  $X_1$  és  $X_2$ , illetve  $R_2$  és  $R_3$  jelentése egymástól függetlenül halogénatom
- 25 – és/vagy (1)-(-)-izomerjét és/vagy gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóját tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a fenti hatóanyagokat gyógyászati célra alkalmas segédanyagokkal a gyógyszergyártásban ismert módon
- 30 35 a hatóanyagok együttes, elkülönített vagy egymást követő beadását lehetővé tevő, trombolitikus terápiában a véráramlás helyreállításakor bekövetkező károsodás megelőzésére vagy csökkentésére alkalmas gyógyászati készítményekké formáljuk.
- 35 40 (Elsőbbsége: 1990. 11. 19.)



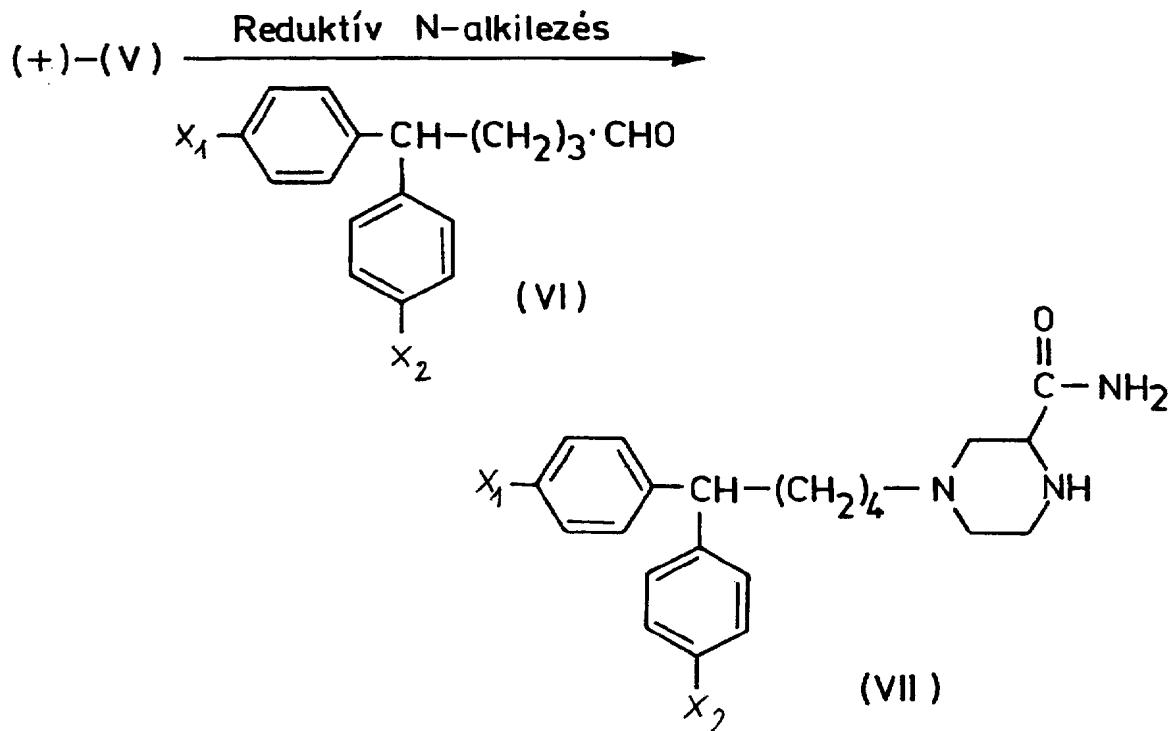
1.) reakciótábla



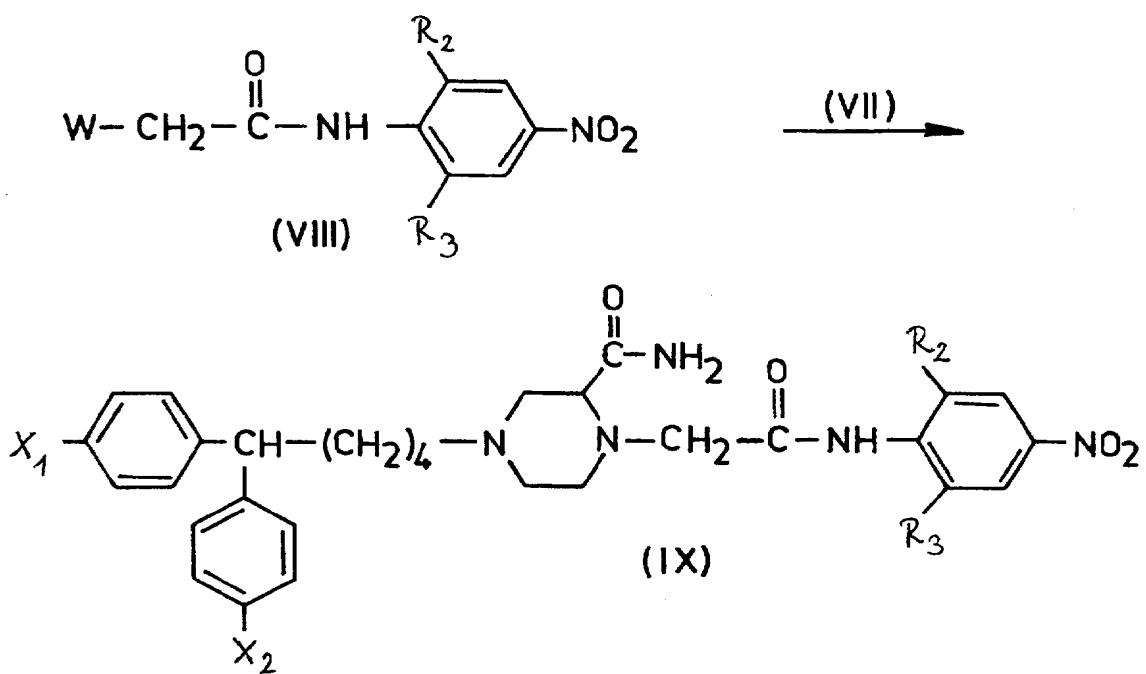
2.) reakciótábla



3.) reakciótáblázat



4.) reakciótáblázat



5.) reakcióvázlat

